

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

DIALOG(R)File 351:Derwent WPI  
(c) 2004 Thomson Derwent. All rts. reserv.

000539726

WPI Acc No: 1966-40335F/196800

**Alkylidene derivs of dibenzocycloheptene dibenzopyran**

Patent Assignee: EGYESULT GYOGYSZER ES TAPSZERGYAR (EGYE )

Number of Countries: 004 Number of Patents: 004

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
NL 6905642	A	19691014				196800 B
DE 1918739	A					196801
JP 72015946	B					197220
CA 899871	A					197221

Priority Applications (No Type Date): HU 681506 A 19680412

Abstract (Basic): NL 6905642 A

Improved method for (I), salts and quat. ammonium derivs. of (I)

X = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, -CH = CH-, O, or S.

A = lower alkylene

R = H, hal or O alkyl

R<sub>1</sub> = H or lower alkyl

R<sub>2</sub> = lower alkyl or = a 5-6 membered heterocyclic ring, opt.

contng. another N or O atom, and opt. substd. by alkyl or hydroxyalkyl.

Psychotherapeutics.

Title Terms: ALKYLIDENE; DERIVATIVE; DIBENZOPYRAN

Derwent Class: B00

File Segment: CPI

Manual Codes (CPI/A-N): B06-A03; B06-B02; B07-H; B08-D01; B12-C10

Chemical Fragment Codes (M0):

\*01\* D210 D410 F553 F653 F021 G360 M531 L721 L722 H181 H182 H183 H201  
H202 H203 H401 H481 H541 H602 H600 H720 M341 M240 M640 M650 N000  
P446 P448 M412 M413 M414 M900

61

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES PATENTAMT



Int. Cl.:

C 07 b

C 07 d

C 07 c

A 61 k

62

Deutsche Kl.:

12 o, 27

12 q, 24; 12 q, 26;

12 p, 6; 12 o, 25;

30 h, 2/36

10

11

21

22

43

# Offenlegungsschrift 1918739

Aktenzeichen: P 19 18 739.4

Anmeldetag: 12. April 1969

Offenlegungstag: 30. Oktober 1969

Ausstellungspriorität: —

30

Unionspriorität

32

Datum: 12. April 1968

33

Land: Ungarn

31

Aktenzeichen: EE-1506

54

Bezeichnung: Verfahren zur Herstellung von Alkylidenderivaten

61

Zusatz zu: —

62

Ausscheidung aus: —

71

Anmelder: Egyesült Gyógyszer- és Tápszergyár, Budapest

Vertreter: Beszédes, Dipl.-Chem. Dr. Stephan G., Patentanwalt, 8060 Dachau

72

Als Erfinder benannt: Benkö, Dr. Pál; Budai, Zoltán; Budapest

Benachrichtigung gemäß Art. 7 § 1 Abs. 2 Nr. 1 d. Ges. v. 4. 9. 1967 (BGBl. I S. 960): —

DT 1918739

AL5

DR. STEPHAN G. BESZÉDES  
PATENTANWALT

806 DACHAU bei MÜNCHEN  
AM HEIDEWEG 2

TELEPHON: DACHAU 4371  
Postscheckkonto München 1368 71  
Bankkonto Nr. 90 637 bei der Kreis- und Stadt-  
sparkasse Dachau-Indersdorf

1918739

P 205

B e s c h r e i b u n g

zur Patentanmeldung

EGYESÜLT GYÓGYSZER ÉS TÁPSZERGYÁR

Budapest, Ungarn

betreffend

Verfahren zur Herstellung von Alkyliden-  
derivaten

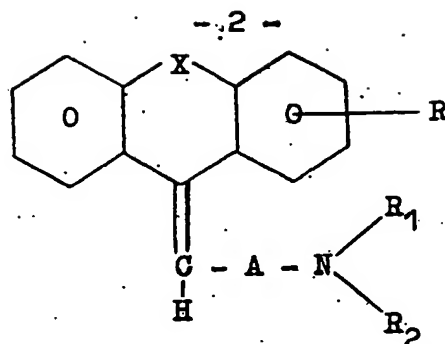
Die Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren zur Herstellung von Dibenzocyclohepten-, Dibenzopyran- und Dibenzothiopyranderivaten, die allgemein eine psychotherapeutische Wirksamkeit aufweisen.

Es sind bereits mehrere Verfahren zur Herstellung von Dibenzocycloheptenderivaten mit einer basisch substituierten Alkylkette in der 5-Stellung sowie von Dibenzopyran- und Dibenzothiopyranderivaten mit einer basisch substituierten Alkylkette in der 9-Stellung bekannt. Alle bekannten Verfahren gehen von den entsprechenden 5- beziehungsweise 9-Oxoderivaten aus. Diese bekannten Umsetzungen können im wesentlichen auf 3 verschiedenen Wegen durchgeführt werden.

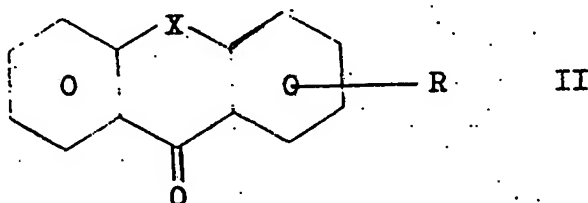
Nach dem ersten bekannten Verfahren werden Dibenzo(a,d)cyclohepten-, Xanthen- beziehungsweise Thioxanthenderivate der Formel

909844/1791

- 2 -



worin X für einen Äthylen- oder Vinylenrest, Sauerstoff oder Schwefel steht, A einen niederen Alkylenrest darstellt, R Wasserstoff, Halogen oder einen Alkoxyrest bedeutet,  $R_1$  für Wasserstoff oder einen niederen Alkylrest steht,  $R_2$  einen niederen Alkylrest bedeutet oder  $R_1$  und  $R_2$  zusammen mit dem an sie gebundenen Stickstoffatom einen 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen Rest oder mit einem zusätzlichen Sauerstoffatom beziehungsweise weiteren Stickstoffatom einen 2 Heteroatome aufweisenden 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen Rest bilden, wobei der heterocyclische Rest nicht substituiert oder mit Hydroxyalkyl- beziehungsweise Alkylresten substituiert ist, durch Umsetzen der entsprechenden Ketoverbindung der Formel

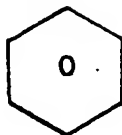


worin X und R wie oben festgelegt sind, mit einem halogen-substituierten Alkylmagnesiumhalogenid und Dehydratisieren des so erhaltenen 5-Hydroxy-5-( $\omega$ -halogenalkyl)-di-benzo(a,d)cycloheptenes, 9-Hydroxy-9-( $\omega$ -halogenalkyl)-xanthenes beziehungsweise 9-Hydroxy-9-( $\omega$ -halogenalkyl)-thioxanthenes zum entsprechenden 5-( $\omega$ -Halogenalkyliden)-dibenzocyclohepten, 9-( $\omega$ -Halogenalkyliden)-dibenzopyran beziehungsweise 9-( $\omega$ -Halogenalkyliden)-dibenzothiopyran, welche unter erhöhtem Druck 18 bis 20 Stunden lang aminiert werden, hergestellt (kanadische Patentschrift 717 977, US-Patentschrift 3 189 657 und belgische Patentschrift 613 363). Es sei bemerkt, daß hier und in der

12.04.69

1918739

- 3 -



ganzen Beschreibung unter  
ist.

der Benzolring zu verstehen

Nach einem zweiten bekannten Verfahren werden Ketoverbindungen der Formel II mit einem Allylmagnesiumhalogenid zu den entsprechenden 5-Hydroxy-5-allyldibenzocyclohepten-, 9-Hydroxy-9-allylxanthen- beziehungsweise 9-Hydroxy-9-allylthioxanthen-derivaten, welche in getrennten Stufen dehydratisiert und aminiert werden, umgesetzt (niederländische Patentschrift 64 08 512, belgische Patentschriften 631 012, 632 572 und 630 063, spanische Patentschrift 270 461, tschechoslowakische Patentschrift 109 489 und dänische Patentschrift 88 606). Demgemäß ist auch dieses letztgenannte Verfahren ein 3-stufiges Verfahren.

Die Verbindungen der Formel I können in 2 Stufen durch Umsetzen einer Ketoverbindung der Formel II mit einem Dialkylaminoalkylmagnesiumhalogenid und Dehydratisieren des als Zwischenprodukt gebildeten 5-Hydroxy-5-(ω-dialkylaminoalkyl)-dibenzo(a,d)cyclohepten-, 9-Hydroxy-9-(ω-dialkylaminoalkyl)-xanthen- beziehungsweise 9-Hydroxy-9-(ω-dialkylaminoalkyl)-thioxantherivates hergestellt werden (Acta Chem. Scand. 17, 2437 [1963] und britische Patentschrift 834 143).

Nach einem anderen bekannten Verfahren wird in der ersten Stufe ein Triphenylphosphinderivat mit einem Dihalogenalkan in Xylol in einer Stickstoffatmosphäre während 20 Stunden umgesetzt. Das so erhaltene Halogenalkylidentriphenylphosphoniumhalogenid wird während weiterer 20 Stunden mit einem Amin zum entsprechenden Aminoalkylidentriphenylphosphoniumhalogenid umgesetzt. Diese Verbindung wird mit einer starken Base behandelt, wodurch sich das entsprechende Aminoalkylidentriphenylphosphin bildet, welches in der nächsten Stufe mit einer Ketoverbindung der Formel II, worin X für Schwefel oder eine Gruppe der Formel  $-O-C-\text{H}_2-$  steht, während 10 Stunden in Gegenwart von Lithiumalkylverbindungen umgesetzt wird. Bei diesem Verfahren bilden

909844/1791

- 4 -

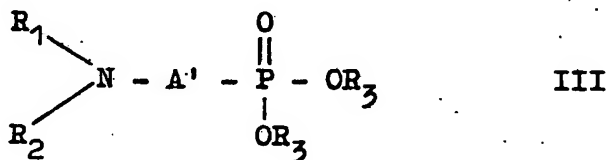
BAD ORIGINAL

sich Thioxanthenderivate der Formel I (X = S) [niederländische Patentschrift 64 11 816]. Auf Grund der angewandten langen Reaktionszeiten und des Erfordernisses der inerten Atmosphäre ist die Herstellung der als Zwischenprodukt entstehenden Triphenylphosphoniumderivate im obigen Verfahren sehr schwierig. Demgemäß ist diese Synthese auch vom Gesichtspunkt der Wirtschaftlichkeit her gesehen sehr unvorteilhaft.

Nach den obigen bekannten Verfahren können die Verbindungen der Formel I in mehreren Reaktionsstufen und im allgemeinen in geringen Ausbeuten erhalten werden. Insbesondere sind die Endstufe der ersten beiden Verfahren (Aminierung) und die ganze dritte Synthese schwierig und erfordern lange Reaktionszeiten sowie spezielle und kostspielige Vorrichtungen beziehungsweise Apparaturen.

Es wurde nun von der Anmelderin überraschenderweise festgestellt, daß Verbindungen der Formel I aus Ketoderivaten der Formel II in einer einzigen Stufe unter Anwendung kurzer Reaktionszeiten und verhältnismäßig niedriger Temperaturen ohne Verwendung einer speziellen Vorrichtung beziehungsweise Apparatur hergestellt werden können.

Erfindungsgemäß können Verbindungen der Formel I durch Umsetzen eines Ketoderivates der Formel II mit einem substituierten Aminoalkylphosphonsäureester der Formel

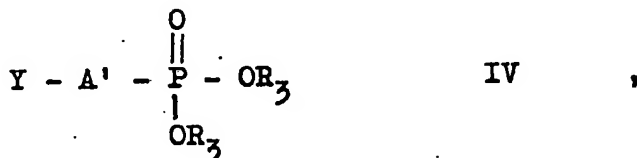


vorzugsweise in einem polaren Lösungsmittel, in Gegenwart eines Alkalimetallalkoholates hergestellt werden. In der Formel sind X, R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> wie oben festgelegt, A' bedeutet einen Alkylenrest, dessen Kohlenstoffkette um 1 Kohlenstoffatom mehr aufweist als

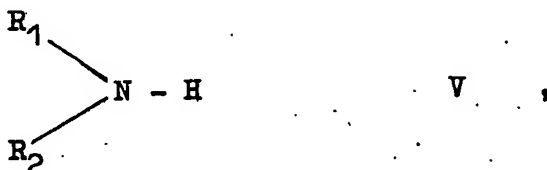
die des Alkylrestes, für welchen das Symbol A der Formel I steht, und  $R_3$  stellen niedere Alkylreste dar. Als polares Lösungsmittel können beispielsweise Dimethylformamid, Dioxan, Äthanol, Butanol, Methylcellosolve beziehungsweise Äthylenglykolmonomethyläther und Polyäthylenglykole verwendet werden.

Die als Ausgangsmaterial verwendeten Phosphonsäureester der Formel III können in hohen Ausbeuten nach bekannten Verfahren, beispielsweise wie in J. Am. Chem. Soc. 90, 1 971 (1948) beschrieben, hergestellt werden. Nach diesem Verfahren wird ein Trialkylphosphit mit einem Dibromalkan umgesetzt und der so erhaltene Bromalkylphosphonsäuredialkylester wird mit dem passenden Amin in einem wässrigen Medium während 2 Stunden zum entsprechenden 2-( $\omega$ -substituierten Aminoalkyl)-phosphonsäuredialkylester der Formel III umgesetzt.

Nach einer Abwandlung der Erfindung wird eine Ketoverbindung der Formel II, worin X und R wie oben festgelegt sind, mit einem Phosphonsäureester der Formel



worin  $A'$  und  $R_3$  wie oben festgelegt sind und Y für Halogen steht, in Gegenwart eines Alkalialkoholates umgesetzt und das so erhaltene  $\omega$ -Halogenalkyldibenzo(a,d)cyclohepten-,  $\omega$ -Halogenalkyl-xanthen- beziehungsweise  $\omega$ -Halogenalkylthioxanthenderivat wird mit einem Amin der Formel



worin  $R_1$  und  $R_2$  wie oben festgelegt sind, zur erwünschten Ver-

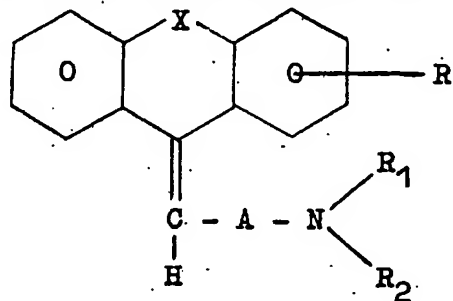


bindung der Formel I umgesetzt.

Die Umsetzung wird vorzugsweise ohne Isolierung der als Zwischenprodukte gebildeten  $\omega$ -Halogenalkylderivate durchgeführt.

Die Verbindungen der Formel I können gegebenenfalls in ihre pharmazeutisch brauchbaren Säureadditionssalze und/oder quaternären Ammoniumderivate überführt werden. Die Umsetzung wird nach bekannten Verfahrensweisen, beispielsweise durch Umsetzen einer Verbindung der Formel I mit einer passenden Säure oder mit einem organischen Esterderivat derselben, durchgeführt.

Gegenstand der Erfindung ist daher ein Verfahren zur Herstellung von Alkyldenderivaten der allgemeinen Formel



I

worin X für einen Äthylen- oder Vinylenrest, Sauerstoff oder Schwefel steht,

A einen niederen Alkylenrest darstellt,

R Wasserstoff, Halogen oder einen Alkoxyrest bedeutet,

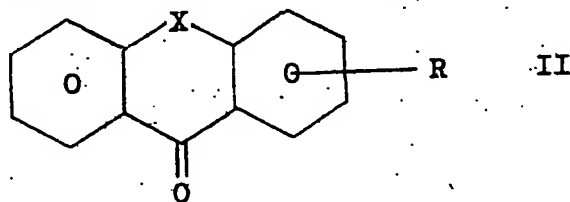
$R_1$  für Wasserstoff oder einen niederen Alkylrest steht,

$R_2$  einen niederen Alkylrest bedeutet oder

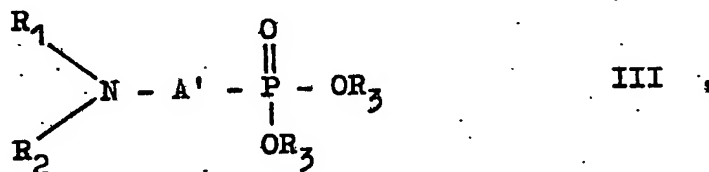
$R_1$  und  $R_2$  zusammen mit dem an sie gebundenen Stickstoffatom einen 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen Rest oder mit einem zusätzlichen Sauerstoffatom beziehungsweise weiteren Stickstoffatom einen 2 Heteroatome aufweisenden 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen Rest bilden, wobei der heterocyclische Rest nicht substituiert oder mit Hydroxyalkyl- beziehungsweise Alkylresten substituiert ist,

sowie der pharmazeutisch brauchbaren Säureadditionssalze und

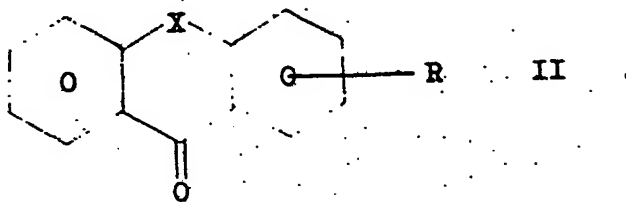
quaternären Ammoniumderivate derselben, welches dadurch gekennzeichnet ist, daß eine Ketoverbindung der Formel



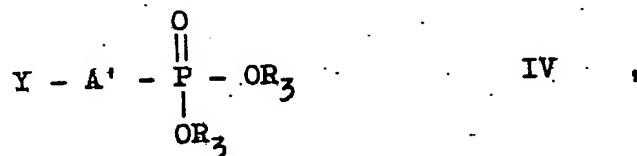
worin X und R wie oben festgelegt sind, mit einem Phosphonsäureester der Formel



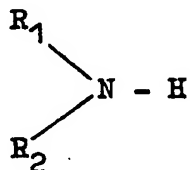
worin  $R_1$  und  $R_2$  wie oben festgelegt sind,  
 $A'$  einen Alkylenrest, dessen Kohlenstoffkette um 1 Kohlenstoffatom mehr aufweist als die des Alkylenrestes, für welchen das Symbol A der Formel I steht, bedeutet  
 und  
 $R_3$  für niedrigere Alkylreste stehen,  
 in Gegenwart eines Alkalialkoholates umgesetzt wird oder daß eine Ketoverbindung der Formel



worin X und R wie oben festgelegt sind, mit einem Phosphonsäureester der Formel



worin A' und R<sub>3</sub> wie oben festgelegt sind und  
 Y für Halogen steht,  
 in Gegenwart eines Alkalialkoholates umgesetzt wird und das  
 so erhaltene  $\omega$ -Halogenalkylbenzo(a,d)cyclohepten-,  $\omega$ -Halogen-  
 alkylxanthen- beziehungsweise  $\omega$ -Halogenthioxanthenderivat mit  
 einem Amin der Formel



V ,

worin R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> wie oben festgelegt sind, umgesetzt wird,  
 worauf nach Aufarbeiten der Mischung jeweils gegebenenfalls  
 die erhaltene Verbindung der Formel I in ein pharmazeutisch  
 brauchbares Säureadditionssalz beziehungsweise quaternäres  
 Ammoniumderivat überführt wird.

Die Erfindung wird an Hand der folgenden nicht als Be-  
 schränkung aufzufassenden Beispiele näher erläutert.

#### Beispiel 1

5-( $\gamma$ -Methylaminopropyliden)-10,11-dihydro-  
 dibenzo(a,d)cyclohepten

Es wurden 10 cm<sup>3</sup> absolutes Methanol und 0,88 g (0,0383 Mol)  
 Natrium in 8 cm<sup>3</sup> Dimethylformamid zum entsprechenden Alkoholat  
 umgesetzt. Dann wurde eine Mischung aus 6,6 g (0,0318 Mol)  
 10,11-Dihydrodibenzo(a,d)cyclohepten-5-on, 6,21 g (0,0297 Mol)  
 $\gamma$ -Methylaminopropylphosphonsäurediäthylester und 5 cm<sup>3</sup> Di-  
 methylformamid tropfenweise zur gerührten Lösung des obigen  
 Alkoholates bei einer Temperatur von 40°C zugegeben. Es fand  
 eine schwach exotherme Reaktion statt und die Temperatur der  
 Mischung stieg auf 45 bis 50°C. Als die exotherme Reaktion

nachließ, wurde die Mischung 3 Stunden lang auf 45 bis 50°C gehalten, worauf 1,85 cm<sup>3</sup> Essigsäure zugegeben wurden und die Lösung unter Vakuum auf die Hälfte ihres ursprünglichen Volumens eingedampft wurde. Der Rückstand wurde mit Wasser verdünnt und die wäßrige Mischung wurde mit Äther extrahiert. Die ätherische Lösung wurde getrocknet, das Lösungsmittel wurde verdampft und der Rückstand wurde unter Vakuum fraktioniert destilliert. Die bei 150 bis 165°C/0,5 bis 1 mm Hg aufgefangene Fraktion wurde mit äthanolischer Salzsäure behandelt und dann wurde das Lösungsmittel gegen Aceton ausgewechselt, während Äthanol verdampft wurde. Es wurden 6,23 g (70% der Theorie) kristallines 5-( $\gamma$ -Methylaminopropyliden)-10,11-dihydrodibenzo(a,d)cycloheptenhydrochlorid mit einem Schmelzpunkt von 217°C erhalten.

#### Beispiel 2

5-( $\gamma$ -Dimethylamino- $\beta$ -methylpropyliden)-dibenzo(a,d)cyclohepten

Nach der im Beispiel 1 beschriebenen Verfahrensweise wurden 20 g (0,0833 Mol) 2-Chlordibenzo(a,d)cyclohepten-5-on und 20,1 g (0,083 Mol)  $\gamma$ -Dimethylamino- $\beta$ -methylpropylphosphonsäurediäthylester in Gegenwart von aus 0,23 g (0,1 Mol) Natrium hergestelltem Natriumäthylat umgesetzt. Das erhaltene 5-( $\gamma$ -Dimethylamino- $\beta$ -methylpropyliden)-dibenzo(a,d)cyclohepten wurde in sein Hydrochloridsalz überführt. Das Hydrochlorid schmolz bei 197 bis 198°C. Ausbeute: 17,55 g (64,5% der Theorie).

#### Beispiel 3

5-(4'-[ $\beta$ -Hydroxyäthyl]-piperazinyl-1-propyliden)-dibenzo(a,d)cyclohepten beziehungsweise 5-( $\gamma$ -{[4'- $\beta$ -Hydroxyäthyl]-piperazinyl-(1')}-propyliden)-dibenzo(a,d)cyclohepten

Nach der im Beispiel 1 beschriebenen Verfahrensweise wur-

den Dibenzo(a,d)cyclohepten-5-on und 4-( $\beta$ -Hydroxyäthyl)-  
-piperazinypropylphosphonsäurediäthylester beziehungsweise  
 $\gamma$ -([4- $\beta$ -Hydroxyäthyl]-piperazinyl)-propylphosphonsäure-  
diäthylester in Gegenwart von Kaliumalkoholat umgesetzt.  
Das erhaltene 5-(4'-[ $\beta$ -Hydroxyäthyl]-piperazinyl-1-propyli-  
den)-dibenzo(a,d)cyclohepten beziehungsweise 5-( $\gamma$ -{[4'-  
- $\beta$ -Hydroxyäthyl]-piperazinyl-(1')}-propyliden)-dibenzo(a,d)cyc-  
lohepten hatte einen Schmelzpunkt von 205 bis 206°C/0,1 mm Hg.  
Ausbeute: 68% der Theorie.

#### Beispiel 4

##### 3-Chlor-9-( $\gamma$ -dimethylaminopropyliden)-xanthen

Nach der im Beispiel 1 beschriebenen Verfahrensweise wur-  
de 3-Chlor-9-( $\gamma$ -dimethylaminopropyliden)-xanthen durch Um-  
setzen von 3-Chlorxanthon-(9) und  $\gamma$ -Dimethylaminopropyl-  
phosphonsäurediäthylester hergestellt. Das Produkt schmolz  
bei 54°C. Ausbeute: 59,5% der Theorie.

#### Beispiel 5

##### 2-Methoxy-9-( $\gamma$ -dimethylaminopropyliden)-thio- xanthen

Nach der im Beispiel 1 beschriebenen Verfahrensweise wur-  
de 2-Methoxy-9-( $\gamma$ -dimethylaminopropyliden)-thioxanthen durch  
Umsetzen von 2-Methoxythioxanthon-(9) und  $\gamma$ -Dimethylamino-  
propylphosphonsäurediäthylester hergestellt. Das Hydrochlorid  
schmolz bei 168 bis 170°C. Ausbeute: 78% der Theorie.

#### Beispiel 6

##### 5-( $\gamma$ -N-Morpholinopropyliden)-10,11-dihydro- dibenzo(a,d)cyclohepten

Es wurden 1,76 g (0,0766 Mol) Natrium in 30 cm<sup>3</sup>

909844/1791

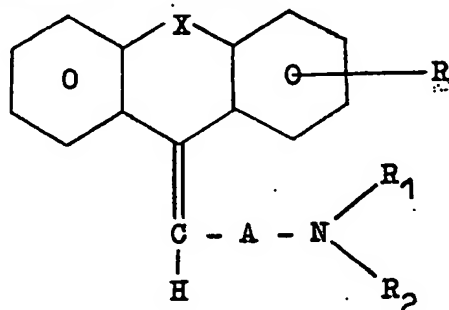
Äthanol gelöst und dann wurde eine Lösung von 13,2 g (0,0636 Mol) 10,11-Dihydrodibenzo(a,d)cyclohepten-5-on und 16,45 g (0,0636 Mol)  $\gamma$ -Brompropylphosphonsäurediäthylester in 20 cm<sup>3</sup> Äthanol tropfenweise bei einer Temperatur von 50°C zugesetzt. Die Mischung wurde 2 Stunden lang auf einer Temperatur von 55 bis 60°C gehalten, worauf sie wie im Beispiel 1 beschrieben aufgearbeitet wurde. Es wurde 5-( $\gamma$ -Brompropyliden)-10,11-dihydrodibenzo(a,d)cyclohepten, ein langsam festwerdendes Öl, bei 165 bis 170°C/0,2 mm Hg aufgefangen (16,72 g, das heißt 84% der Theorie). Das Produkt schmolz bei 68 bis 69°C. Das 5-( $\gamma$ -Brompropyliden)-10,11-dihydrodibenzo(a,d)cyclohepten wurde 5 Stunden lang bei 120°C in einem Autoklaven mit Morpholin umgesetzt und die erhaltene Base wurde in ihr Hydrochloridsalz überführt. Das 5-( $\gamma$ -N-Morpholinopropyliden)-10,11-dihydrodibenzo(a,d)cycloheptenhydrochlorid schmolz bei 230 bis 233°C. Ausbeute: 57,7% der Theorie.

Patentansprüche

Patentansprüche

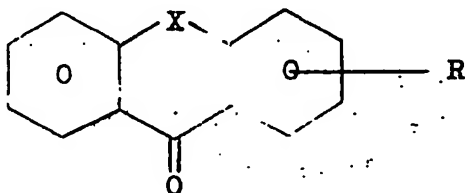
1.)

Verfahren zur Herstellung von Alkylidenderivaten der allgemeinen Formel



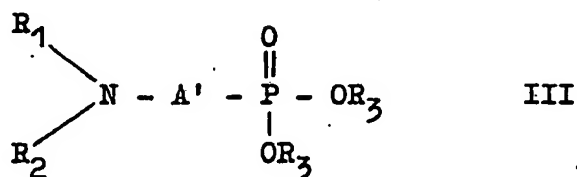
I ,

worin X für einen Äthylen- oder Vinylenrest, Sauerstoff oder Schwefel steht,  
A einen niederen Alkylrest darstellt,  
R Wasserstoff, Halogen oder einen Alkoxyrest bedeutet,  
R<sub>1</sub> für Wasserstoff oder einen niederen Alkylrest steht,  
R<sub>2</sub> einen niederen Alkylrest bedeutet oder  
R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> zusammen mit dem an sie gebundenen Stickstoffatom einen 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen Rest oder mit einem zusätzlichen Sauerstoffatom beziehungsweise weiteren Stickstoffatom einen 2 Heteroatome aufweisenden 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen Rest bilden, wobei der heterocyclische Rest nicht substituiert oder mit Hydroxyalkyl- beziehungsweise Alkylresten substituiert ist,  
sowie der pharmazeutisch brauchbaren Säureadditionssalze und quaternären Ammoniumderivate derselben, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Ketoverbindung der Formel



II ,

worin X und R wie oben festgelegt sind, mit einem Phosphonsäureester der Formel

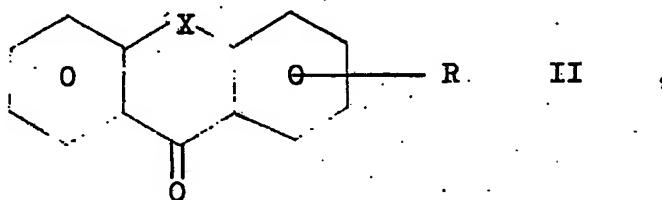


worin  $R_1$  und  $R_2$  wie oben festgelegt sind,

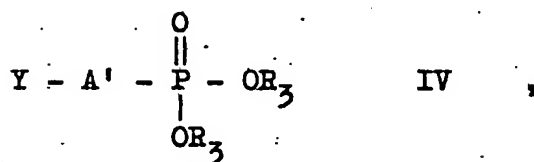
$A'$  einen Alkylrest, dessen Kohlenstoffkette um 1 Kohlenstoffatom mehr aufweist als die des Alkylrestes, für welchen das Symbol A der Formel I steht, bedeutet und

$R_3$  für niedere Alkylreste stehen,

in Gegenwart eines Alkalialkoholates umgesetzt oder daß man eine Ketoverbindung der Formel



worin X und R wie oben festgelegt sind, mit einem Phosphonsäureester der Formel



worin  $A'$  und  $R_3$  wie oben festgelegt sind und

Y für Halogen steht,

in Gegenwart eines Alkalialkoholates umgesetzt und das so erhaltene  $\omega$ -Halogenalkyldibenzo(a,d)cyclohepten-,  $\omega$ -Halogenalkylxanthen- beziehungsweise  $\omega$ -Halogenthio-xanthenderivat mit einem Amin der Formel





worin  $R_1$  und  $R_2$  wie oben festgelegt sind, umgesetzt, worauf man nach Aufarbeiten der Mischung jeweils gegebenenfalls die erhaltene Verbindung der Formel I in ein pharmazeutisch brauchbares Säureadditionssalz beziehungsweise quaternäres Ammoniumderivat überführt.

- 2.) Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man die Umsetzung der Ketoverbindung der Formel II mit dem Phosphonsäureesterderivat der Formel III beziehungsweise IV bei einer Temperatur von 20 bis 160°C durchführt.
- 3.) Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß man die Umsetzung der Ketoverbindung der Formel II mit dem Phosphonsäureesterderivat der Formel III beziehungsweise IV in einem polaren Lösungsmittel durchführt.
- 4.) Verfahren nach Anspruch 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß man die Umsetzung des als Zwischenprodukt gebildeten Halogenalkyldibenzo(a,d)cyclohepten-, Halogenalkyl-xanthen- beziehungsweise Halogenalkylthioxanthenderivates mit der Aminverbindung der Formel V durchführt, ohne daß man das genannte Zwischenprodukt isoliert.